

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-291869

(43)公開日 平成7年(1995)11月7日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

A 6 1 K 31/66

9/14

A 6 1 K 9/ 14

L

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平6-88396

(22)出願日 平成6年(1994)4月26日

(71)出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72)発明者 小島 秀樹

徳島県鳴門市瀬戸町明神字下本城208-16

(72)発明者 有田 重明

徳島県鳴門市撫養町黒崎字松島6-2

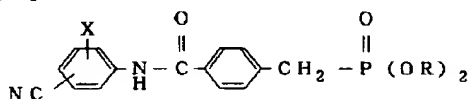
(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

(54)【発明の名称】 経口投与用製剤

(57)【要約】

【構成】本発明は、例えばジエチル 4-〔(4-ブromo-2-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナートに代表される一般式

【化1】



〔式中Rは低級アルキル基を、Xはハロゲン原子を示す。〕で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体の超微粉末を有効成分として含有する経口投与用製剤を提供する。

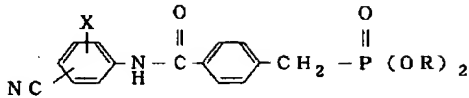
【効果】本発明製剤は、ホスホン酸ジエステル誘導体の薬効を効果的に発揮させるための、安定した高い生物学的利用能を有しているので、高脂血症治療用製剤として優れた性質を有するものである。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

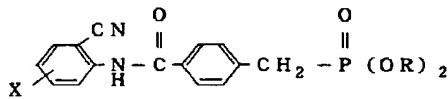
【化1】



〔式中Rは低級アルキル基を、Xはハロゲン原子を示す。〕で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体の超微粉末を有効成分として含有する経口投与用製剤。

【請求項2】一般式

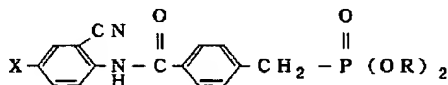
【化2】



〔式中R及びXは前記に同じ。〕で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体の超微粉末を有効成分として含有する請求項1に記載の経口投与用製剤。

【請求項3】一般式

【化3】



〔式中R及びXは前記に同じ。〕で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体の超微粉末を有効成分として含有する請求項1に記載の経口投与用製剤。

【請求項4】ジエチル 4-〔(4-ブromo-2-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナートの超微粉末を有効成分として含有する請求項1~3のいずれかに記載の経口投与用製剤。

【請求項5】超微粉末が、顕微鏡画像処理装置で測定した平均粒子径が約10 μm以下のものである請求項1~4のいずれかに記載の経口投与用製剤。

【請求項6】超微粉末が、顕微鏡画像処理装置で測定した平均粒子径が約7 μm以下のものである請求項1~4のいずれかに記載の経口投与用製剤。

【請求項7】超微粉末が、顕微鏡画像処理装置で測定した平均粒子径が約5 μm以下のものである請求項1~4のいずれかに記載の経口投与用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、吸収性の改善された経口投与用製剤、更に詳しくは特定のホスホン酸ジエステル誘導体の超微粉末を有効成分とすることによって顕著に改善された吸収性を付与した高脂質血症治療用の経口投与用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明者らは先に高脂血症治療剤の有効成分化合物として有用な後記一般式(1)で表わされる

2

ホスホン酸ジエステル誘導体を合成、開発するに成功し、この化合物に係わる発明を特許出願した(特開平3-688592号公報参照)。

【0003】該化合物は優れた脂質低下作用を有するものであったが、その経口投与した場合の吸収性には尚、改善されるべき余地があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的は、吸収性の改善された高脂質血症治療用経口投与剤を提供する点にある。

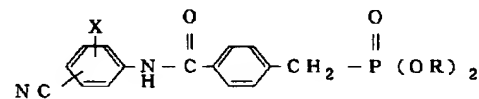
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記目的より鋭意研究を重ねた結果、上記特定のホスホン酸ジエステル誘導体を超微粒子粉末形態とすれば、生物学的利用能が著しく増大することを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0006】即ち、本発明によれば、一般式(1)：

【0007】

【化4】



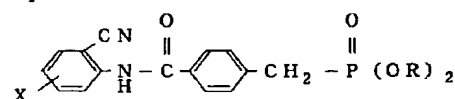
【0008】〔式中Rは低級アルキル基を、Xはハロゲン原子を示す。〕で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体の超微粉末を有効成分として含有する経口投与用製剤が提供される。

【0009】本発明経口投与用製剤の有効成分であるホスホン酸ジエステル誘導体を表わす上記一般式(1)において、Rで定義される低級アルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等を例示でき、またXで定義されるハロゲン原子には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨ素原子が含まれる。

【0010】該本発明製剤の有効成分であるホスホン酸ジエステル誘導体の内、好ましいものとしては、一般式(2)：

【0011】

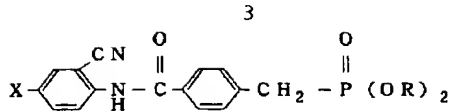
【化5】



【0012】〔式中R及びXは前記に同じ。〕で表わされるものを例示でき、特に好ましいものとしては、一般式(3)：

【0013】

【化6】



【0014】〔式中R及びXは前記に同じ。〕で表わされるホスホン酸ジエステル誘導体を例示できる。

【0015】上記有効成分化合物中、最も好ましいものの具体例としては、

- ① ジエチル 4-〔(4-ブromo-2-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート、
- ② ジエチル 4-〔(4-クロロ-2-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート、
- ③ ジエチル 4-〔(2-クロロ-4-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート、
- ④ ジエチル 4-〔(4-ブromo-2-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート、
- ⑤ ジエチル 4-〔(2-ブromo-4-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート、
- ⑥ ジエチル 4-〔(4-ブromo-3-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート、
- ⑦ ジエチル 4-〔(4-シアノ-2-ヨードフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート、
- ⑧ ジエチル 4-〔(2-シアノ-4-ヨードフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナート等を例示できる。

【0016】上記有効成分化合物のとり得る超微粉末形態としては、顕微鏡画像処理装置で測定した平均粒子径が約10μm以下、好ましくは約7μm以下、より好ましくは約5μm以下を挙げることができる。

【0017】かかる超微粒子粉末形態の調製は、例えば通常約30μm程度の大きさを有する結晶形態のホスホン酸ジエステル誘導体を、適当な方法に従って粉碎、噴霧乾燥することにより行い得る。

【0018】該粉碎は、所望の粒子径の微粉末が得られる限り限定されず、各種装置を用いた通常の方法により行ない得る。その具体例としては、例えばジェットミル、ハンマーミル、回転式ボールミル、振動ボールミル、シェーカーミル、ロッドミル、チューブミル、ピーズミル、サンプルミル等を用いる方法を例示できる。上記ボールミルやピーズミル等を用いる場合、湿式粉碎及び乾式粉碎のいずれの手段も同様に採用することができる。

【0019】より具体的には、上記粉碎は、例えばジェットミルを用いる場合、約6kg/cm<sup>2</sup>程度の圧縮空気を噴射して原料結晶をセラミック製衝突板に衝突させて粉碎し、得られる微粉末を予め所定のクリアランスに設定したサイクロンにより分級、回収する方法により実施できる。サンプルミルによる粉碎は、例えばクリアランス1mm、スクリーンパンチ1mm、ハンマー回転数約12000rpmの条件で粉碎し、スクリーンを通過した微粉末を回収することにより実施できる。また、例

えば直径9mmのステンレス製振動ボール4個を有する内容量100mlのステンレス製振動ボールミルの場合、振動数約1200rpmで約30分～2時間程度粉碎処理することにより、所望粒度の粉末を得ることができる。更に、例えば磁製ボール約40個をいれた内容量100mlの磁製性回転ボールミルによる場合、回転数約120rpmで約20～40時間回転処理して所望の粉碎を行い得る。

【0020】上記粉碎に際して、原料結晶は、単味で粉碎してもよく、また粉碎助剤と共に混合粉碎してもよく、本発明所望の超微粒子粉末の調製は、特に上記粉碎助剤を用いた混合粉碎、より詳しくは振動ボールミル、回転ボールミル等の摩砕型粉碎機を用いた上記混合粉碎によるのが好ましい。ここで混合粉碎のために利用できる粉碎助剤としては、特に限定されるものではなく、公知の各種のものの何れでもよいが、通常好ましくは例えばマンニトール、キシリトール、乳糖、ブドウ糖等の糖類や、その他、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチ等の加工澱粉類を使用するのがよく、之等は一般には、原料とするホスホン酸ジエステル誘導体1重量部に対して約1～50重量部程度用いるのが好適である。

【0021】かくして得られる混合粉碎物は、そのまま本発明製剤の原料として利用することもでき、また該混合粉碎物より粉碎助剤を水に溶解、除去して、微細化ホスホン酸ジエステル誘導体を単離し、これを本発明製剤の原料として利用することもできる。

【0022】また、上記噴霧乾燥は、原料結晶を適当な溶媒に溶解させ、これを通常の方法によりスプレーすることにより実施できる。

【0023】本発明経口投与用製剤の好ましい一実施態様によれば、これは平均粒子径約30μmの4-ジエチル 4-〔(4-ブromo-2-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナートをジェットミルで粉碎して得られる、平均粒子径約5μmのものを有効成分として含有する製剤を挙げることができる。尚、上記平均粒子径は顕微鏡画像処理装置で測定した場合の値(本明細書を通じて平均粒子径の値は特記しない限りこの測定による値を採用する)であり、このものの平均粒子径は、レーザー光散乱法にて測定すれば約3μmである。

【0024】上記のごとくして得られる所定の超微細粉末形態を有する有効成分化合物は、通常使用される無毒性担体、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤や、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等と混合され、一般的な医薬製剤形態に賦形されて、本発明製剤として実用される。

【0025】上記医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、シロップ剤等が挙げられ、錠剤等の製剤は、常法に従い造粒して調製され

る。

【0026】上記造粒操作は、通常の方法、例えば湿式造粒法、乾式造粒法、噴霧造粒法等により実施できる。湿式造粒法は、より具体的には、有効成分である微細粉末形態のホスホン酸ジエステル誘導体に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等を適宜配合した混合物を結合剤溶液を用いて練合し、攪拌造粒法、流動層造粒法、押し出し造粒法、転動造粒法等により造粒後、整粒、乾燥することにより実施できる。また乾式造粒法は、通常の乾式造粒装置を用い、必要に応じて適当な結合剤、賦形剤、崩壊剤等を添加配合した微細化ホスホン酸ジエステル誘導体の混合物に圧力を加えて塊状とし、これを粒子形態に粉碎することにより実施できる。更に噴霧造粒法は上記微細化ホスホン酸ジエステル誘導体の混合物を適当な溶媒に溶解乃至懸濁させ、これをスプレーすることにより実施できる。之等の各方法に用いる装置、操作条件は、いずれもよく知られており、常法に従うことができる。

【0027】上記各医薬製剤の調製に利用できる担体は、経口投与用製剤に適すものであれば特に制限はない。例えば錠剤の場合、結晶セルロース、乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム等の賦形剤、セルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース等）、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンノリ、白糖、ポリエチレングリコール等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース又はそのカルシウム塩、結晶セルロース、デンプン等の崩壊剤、ステアリン酸又はそのアルカリ金属塩、タルク、酸化ケイ素、酸化マグネシウム等の滑沢剤を用いて調製される。なお、結合剤を溶液として使用する場合、溶媒としては、例えば水、エタノールなどを用いることができる。また、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えばフィルムコーティング錠、糖衣錠とすることができる。

(7)

| 粒子径<br>( $\mu\text{m}$ ) | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) |
|--------------------------|---|--|
| 30                       | 0.86  | 16.94  |
| 5                        | 1.86<br>(2.2)                                   | 26.01<br>(1.5)                                   |

注1:  $C_{\text{max}}$  及びAUC (Area under the concentration, 濃度下面積) は、8例の平均値を示す。

注2: 表中、括弧内数値は、未処理原末 ( $30\mu\text{m}$ ) の  $C_{\text{max}}$  及びAUCを1とした場合の各値の比率 (相対値) である。

【0038】之等より、平均粒子径  $30\mu\text{m}$  の未処理原末を投与した場合より、 $5\mu\text{m}$  の超微粉末を投与した場

\*【0028】カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合又は造粒してゼラチンカプセルに充填して調整される。

【0029】シロップ剤は、白糖、その他の糖類若しくは甘味剤の溶液に懸濁し、必要に応じて、懸濁化剤、安定化剤、保存剤、着色剤、芳香剤などを加えて調製される。

【0030】本発明医薬製剤中に含有されるべき超微細ホスホン酸ジエステル誘導体粉末の量としては、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1~70重量%とするのがよい。

【0031】上記医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が1日当たり体重  $1\text{kg}$  当たり約0.05~80mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

【0032】

【実施例】以下、試験例及び実施例を挙げる。

【0033】

20 【試験例1】粒子径の異なる薬物をビーグル犬に投与し、血漿中濃度を測定し、粒子径と血漿中薬物濃度との関係を調べた。

【0034】〈薬物〉 ジエチル 4-〔(4-ブromo-2-シアノフェニル)カルバモイル〕ベンジルホスホナートの未処理原末 (平均粒子径約  $30\mu\text{m}$ ) 及びこの原末をジェットミル粉砕して得られる平均粒子径約  $5\mu\text{m}$  の超微粉末を使用した。

30 【0035】〈実験方法〉 上記の薬物を5%アラビアゴム水溶液に懸濁して、ビーグル犬8匹に投与した。尚各懸濁液中の有効成分化合物の濃度はいずれも0.1w/v%であり、ビーグル犬への投与量は2.5mg/kgとした。

【0036】〈結果及び考察〉 結果を図1及び下記表1に示す。

【0037】

\* 【表1】

50 合には、吸収性の指標である最高血漿中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) 及び血漿中濃度下面積 (AUC) はそれぞれ2.2倍、

1. 5倍であり、非常に優れた吸収性を示すことが明らかである。従って、本薬物を超微粉末とする方法が高い生物学的利用能を得るために極めて有効であることがわかった。

【0039】

【実施例1】ジェチル [(4-ブロモ-2-シアノフェニル)カルバモイル]ベンジルホスホナートの結晶をジェットミルで空気圧約6 kg/cm<sup>2</sup>の条件下で粉碎し、顕微鏡画像処理装置(日本レギュレーター株式会社製ルーベックス IIIU)で測定した平均粒子径が5 μm

の粒子を得る。  
【0040】上記粉末を、以下の処方(重量比)により製剤化し、カプセル剤形態の本発明製剤を調製した。

【0041】

|                    |          |   |
|--------------------|----------|---|
| 本品                 | 100.0重量部 | * |
| 本品                 |          |   |
| 乳糖                 |          |   |
| 結晶セルロース            |          |   |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース |          |   |
| ヒドロキシプロピルメチルセルロース  |          |   |
| ステアリン酸ナトリウム        |          |   |

上記処方の混合成分を湿式造粒法により造粒して、顆粒剤形態の本発明製剤を得、これを打錠して錠剤形態の本発明製剤を得た。

【0045】

【実施例3】

|                           |   |
|---------------------------|---|
| ジェチル [(4-ブロモ-2-シアノフェニル)カル | ※ |
| 本品                        |   |
| 乳糖                        |   |
| トウモロコシデンプン                |   |
| 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース        |   |
| ヒドロキシプロピルセルロース            |   |
| ステアリン酸ナトリウム               |   |

上記処方の混合成分を湿式造粒法により造粒して、顆粒剤形態の本発明製剤を得、これを打錠して錠剤形態の本発明製剤を得た。

|                |         |
|----------------|---------|
| *乳糖            | 34.4重量部 |
| 結晶セルロース        | 18.0重量部 |
| クロスカルメロースナトリウム | 18.0重量部 |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 9.6重量部  |

上記処方の混合成分を湿式造粒法により造粒して、顆粒剤形態の本発明製剤を得、またこれをカプセルに充填してカプセル剤形態の本発明製剤を得た。

【0042】

【実施例2】ジェチル [(4-ブロモ-2-シアノフェニル)カルバモイル]ベンジルホスホナートの結晶をジェットミルで空気圧約4 kg/cm<sup>2</sup>の条件下で粉碎し、平均粒子径が7 μmの粒子を得る。

【0043】上記粉末を、以下の処方(重量比)により製剤化し、錠剤形態の本発明製剤を調製した。

【0044】

|          |
|----------|
| 100.0重量部 |
| 19.1重量部  |
| 18.0重量部  |
| 54.0重量部  |
| 6.0重量部   |
| 0.9重量部   |

※バモイル]ベンジルホスホナートの結晶をジェットミルで空気圧約3 kg/cm<sup>2</sup>の条件下で粉碎し、平均粒子径が10 μmの粒子を得る。

【0046】上記粉末を、以下の処方(重量比)により製剤化し、錠剤形態の本発明製剤を調製した。

【0047】

|          |
|----------|
| 100.0重量部 |
| 19.1重量部  |
| 18.0重量部  |
| 36.0重量部  |
| 6.0重量部   |
| 0.9重量部   |

【図面の簡単な説明】

【図1】試験例1の試験に従う本発明製剤の吸収性を示すグラフである。

【図1】

